

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(2,00041)

特 許 願 (2) (後記号ナシ)

昭和49年5月23日

特許庁長官 井 土 武 久 殿

1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体の製造法

2. 発明者

住 所 大分県中津市大字島田字吉堂455-1

氏 名 長 巻 川 元 (ほか1名)

3. 特許出願人

住 所 大阪市東区平野町8丁目85番地
名 称 吉 富 製 薬 株 式 会 社
(612) 代表者 不 破 泰

4. 代 理 人

〒541 住 所 大阪市東区平野町8丁目85番地
吉富製薬株式会社内
氏 名 弁護士(6680) 高 宮 城 勝

5. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 1通
- (2) 委 任 状 1通
- (3) 特許願副本 1通



47 051392

①9 日本国特許庁
公開特許公報

①特開昭 49-5967

④公開日 昭49.(1974) 1. 19

②特願昭 47-51392

②出願日 昭47.(1972) 5.23

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号

⑤2日本分類

6855 44

16 E363

6224 44

30 B4

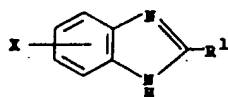
明 細 書

1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体の製造法

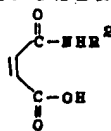
2. 特許請求の範囲

一般式



〔式中のXは水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ基を、R¹は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級ハロアルキル基を示す。〕

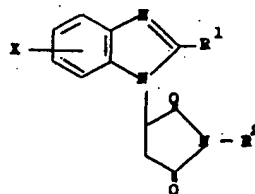
で表わされる化合物と一般式



〔式中のR²は水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル、シクロアル

キル低級アルキル、核に置換基を有す、または有しないアリール、アラルキル(置換基はハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、ポリハロ低級アルキル、ニトロ基の中から任意に選ばれる)を示す。〕

で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする一般式

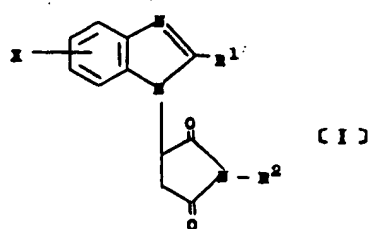


〔式中のX、R¹、R²は前記のものと同様である。〕

で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩の製造法。

1. 発明の詳細な説明

本発明は一般式

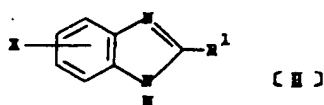


〔式中のXは水素、低級アルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、低級アルコキシ（メトキシ、エトキシ）、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基を、R¹は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル（ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル等）、低級ハロアルキル（クロルメチル、2-クロルエチル等）を、R²は水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル

（2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル等）、シクロアルキル（シクロペンチル、シクロヘキシル、3,3,5-トリメチルシクロヘキシル、シクロドデシル等）、シクロアルキル低級アルキル（シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル等）、横にハロゲン（フッ素、塩素、臭素等）、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、低級アルキルチオ（メチルチオ、エチルチオ等）、ポリハロ低級アルキル（トリフルオロメチル等）、ニトロ基等が置換した、または無置換のアリール（フェニル、ナフチル等）、アラールキル（ベンジル、フェネチル等）を示す。〕

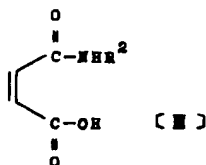
で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩の製造法に関するものである。

本発明によれば一般式〔I〕で表わされる化合物は一般式



〔式中のX、R¹は前記のものと同様である。〕

で表わされる化合物と一般式



〔式中のR²は前記のものと同様である。〕

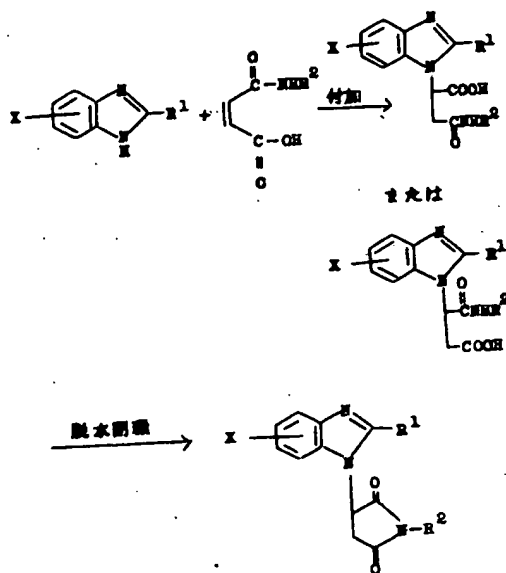
で表わされる化合物とを反応させることにより製造できる。

反応は不活性溶媒中（ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、

メチルブチルケトン、シクロヘキサノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、キシレン、酢酸、酢酸エチルおよびそれらの混合物等）、また必要に応じてトリトンB、ナトリウムメトキシド、酢酸ソーダ、苛性アルカリ等の塩基触媒または酢酸、塩化第二銅等の酸触媒の存在下に70～200℃で数時間～数十時間行なわれるが、有利には溶媒の沸点付近で10～30時間行なうのがよい。さらに必要ならばポリリン酸、無水酢酸等の脱水剤を作用させることもできる。

一般式〔I〕で表わされる本発明の化合物は次のフローシートに従って製造される。

以下余白



第一段階の付加反応の結果、2種類の異性体が生成すると考えられるが、本発明においてはこの中間体を単離する必要はない。第二段階の脱水閉環反応は、 R^2 が芳香族基でないときは多くの場合付加反応に続いてかなりの程度まで進行する。

実施例 1

ベンズイミダゾール 5.9 g、マレアミド酸 5.8 g をジメチルホルムアミド 100 ml に加え、110～120℃で15時間反応させる。得られた溶液を減圧下に完全濃縮し、残留物にピリリン酸 5.0 g を加えて、110～120℃で2時間攪拌する。その後これを室温まで冷却し、水 300 ml 中に注ぎ、重曹で中和した後蒸発すると 5.8 g の淡褐色結晶が得られる。これをイソプロピルアルコールから再結すれば融点 189～191℃の 2-(1-ベンズイミダゾリル)スクレンイミド 1.9 g が無色結晶として得られる。

実施例 2

ベンズイミダゾール 11.8 g、 α -3,3,5-トリメチルシクロヘキシルマレアミド酸 21.9 g をジオキサン 120 ml に加え、14時間還流す

る。また R^2 が芳香族基の場合、あるいは芳香族基で

なくとも脱水閉環が充分に進行しない場合には、ピリリン酸、無水酢酸等の脱水剤を用いることによつて目的を果たすことができる。脱水剤を用いるに際しては、必要に応じて酢酸ソーダ、酢酸カリウム等の促進剤を使用してもよい。反応終了後、得られた化合物は所望により、常法に従つて、塩酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ピクリン酸塩等の有機あるいは無機塩にすることもできる。

かくして得られる本発明化合物は血圧低下作用、中枢抑制作用等を有し、医薬として有用である。

以下に実施例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

以下余白

る。得られる褐色透明の溶液を室温まで冷却し、水 500 ml 中に注ぐと油状物が生じる。この油状物を 200 ml の酢酸エチルで3回抽出する。すべての酢酸エチル層を合わせて、100 ml の飽和重曹水で3回、ついで水 50 ml で1回洗滌し、芒硝にて乾燥後完全濃縮すると 21.2 g の褐色アノ状物が得られる。これを低イソプロピルアルコール 50 ml に溶解し、水冷すれば融点 160～162℃の α -3,3,5-トリメチルシクロヘキシルマレアミド 2-(1-ベンズイミダゾリル)スクレンイミド 9.9 g が無色結晶として得られる。

実施例 3

ベンズイミダゾール 5.9 g、 α -3,3,5-トリメチルシクロヘキシルマレアミド酸 12.0 g をジオキサン 60 ml に加え、14時間還流する。次に無水酢酸 20 ml、無水酢酸ソーダ 1.5 g を反

反応液に加え、2時間還流する。反応液を室温まで冷却した後水300ml中に注ぎ、激しく攪拌しながら重曹で中和する。析出する油状物を100mlの酢酸エチルで3回抽出する。すべての酢酸エチル層を合わせて、これを水100mlで洗った後芒硝で乾燥する。完全濃縮すると14.8gのアノ状物が得られる。40mlのイソプロピルアルコールから再結すれば融点160~162℃のN-3, 3, 5-トリノチルシクロヘキシル-2-(1-ベンズイミダゾリル)スクレンイミド7.9gが無色結晶として得られる。

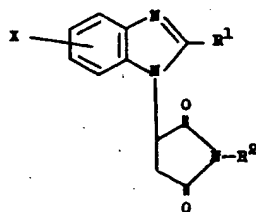
実施例4

ベンズイミダゾール5.9g、N-4-クロロフェニルマレアミド14.3gをジオキサン100mlに加え、12時間還流する。得られる黄褐色溶液に無水酢酸30ml、無水酢酸ソーダ1.5gを加え、

2時間還流する。反応液を室温まで冷却した後水300ml中に注ぎ、激しく攪拌しながら重曹で中和する。析出する油状物を100mlの酢酸エチルで3回抽出する。すべての酢酸エチル層を合わせて、これを水100mlで洗った後芒硝で乾燥する。完全濃縮すると12.0gの褐色タール状物が得られるが、これは室温で固化する。これをジオキサン100mlに溶解し、活性炭で脱色した後、約30℃にまで濃縮し、室温下に放置すれば無色結晶7.2gが得られる。

これをイソプロピルアルコール300mlに溶解し、当量のマレイン酸を加えて氷冷すれば融点145~147℃のN-4-クロロフェニル-2-(1-ベンズイミダゾリル)スクレンイミド・マレイン酸塩4.4gが得られる。

以下同様にして次の化合物が製造できる。



実施例	X	R ¹	R ²	融・融点(℃)
5	H	H	ブチル	融点値 190~192.5
6	H	H	-(CH ₂) ₅ OCH ₃	融点値・1/4水和物 153~156
7	H	H	シクロデシル	シユク酸塩 192~194
8	H	H	フェニル	186~188
9	H	H	o-トリル	シユク酸塩 193~195
10	H	H	o-クロロフェニル	シユク酸塩・1/4水和物 188~188.5
11	H	H	p-エトキシフェニル	188~190
12	H	H	m-トリクロロフェニル	シユク酸塩 173~174
13	H	H	p-エトキシカドバニル	181~182.5
14	H	H	p-ニトロフェニル	200~203
15	H	H	1-ナフチル	シユク酸塩 185~186

実施例	X	R ¹	R ²	融・融点(℃)
16	H	H	ベンジル	融点値 201.5~204.5
17	H	ノチル	ブチル	シユク酸塩 138~143
18	H	H	2,6-キシリル	197~201
19	H	H	p-エトキシフェニル	193~196
20	H	エチル	p-エトキシフェニル	193~194.5
21	H	-CH ₂ OH	p-クロロフェニル	198~200
22	H	-CH ₂ OH	p-エトキシフェニル	シユク酸塩・1/4水和物 170~171.5
23	5-Cl	H	2,5-ジクロロフェニル	197~198
24	H	-CH ₂ Cl	p-エトキシフェニル	
25	H	H	m-メトキシフェニル	
26	6-Cl	H	2,5-ジクロロフェニル	
27	5or(6) -SO ₂	H	p-エトキシフェニル	
28	5or(6) -OCH ₃	H	p-エトキシフェニル	
29	5or(6) -CH ₃	H	p-エトキシフェニル	
30	H	H	シクロヘキシル	

昭和 47 年 7 月 11 日

6. 前記以外の発明者

住 所 大阪府大阪市1145

氏 名 コ 小 名 明 司

特許庁 長 官 三 宅 幸 次 殿

1. 事件の表示

昭和 47 年特許願第 51392 号

2. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

住 所

大阪市東区平野町8丁目85番地

名 称

吉富製薬株式会社

(672)

代表者 不破 泰

4. 代 理 人

住 所

大阪市東区平野町8丁目85番地

吉富製薬株式会社内

氏 名

弁理士 高宮城 勝

(6680)

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書を次の通り補正する。

① 9頁11行目「・・・・・スクシンイミド」

の後に「1/3イソプロピルアルコール和物」を
挿入する。② 14頁4行目実施例18のR¹の欄の「H」を「メチル」に5行目実施例19のR¹の欄の「
H」を「メチル」に9行目実施例23のIの欄の
「5-C1」を「5 or (6)-C1」にそれぞれ訂正
する。

③ 14頁12行目(実施例26)を削除する。

④ 14頁13行目の「27」を「26」に、1
4行目の「28」を「27」に、15行目の「29
」を「28」に、16行目の「30」を「29」
にそれぞれ訂正する。

以 上